

12

EUROPÄISCHE PATENTANMELDUNG

21 Anmeldenummer: 89118924.3

51 Int. Cl.⁵: C07F 9/656

22 Anmeldetag: 12.10.89

30 Priorität: 19.10.88 DE 3835563

43 Veröffentlichungstag der Anmeldung:
25.04.90 Patentblatt 90/17

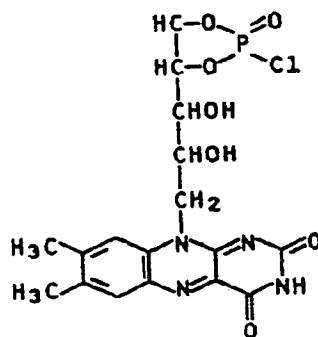
64 Benannte Vertragsstaaten:
CH DE FR GB IT LI NL

71 Anmelder: **BASF Aktiengesellschaft**
Carl-Bosch-Strasse 38
D-6700 Ludwigshafen(DE)

72 Erfinder: **Grimmer, Johannes**
Duererstrasse 12
D-6700 Ludwigshafen(DE)
Erfinder: **Kiefer, Hans, Dr.**
Im Sandgarten 5
D-6706 Wachenheim(DE)

54 **Riboflavin-4'5'-cyclo-phosphorsäureesterchlorid, dessen Herstellung und Verwendung zur Herstellung von Riboflavin-5'-phosphat (5'-FMN) bzw. dessen Natriumsalz.**

57 **Riboflavin-4',5'-cyclo-phosphorsäureesterchlorid der Formel I**



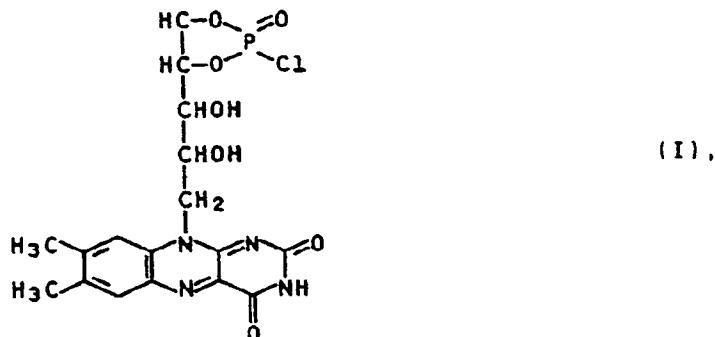
(I).

dessen Herstellung durch Umsetzen eines Alkalisalzes von Riboflavin in einem aprotischen Lösungsmittel mit Phosphoroxichlorid, dessen Verwendung zur Herstellung von Riboflavin-5'-phosphat und dem Natriumsalz von Riboflavin-5'-phosphat sowie ein Verfahren zur Herstellung von Riboflavin-5'-phosphat bzw. seinem Natriumsalz über das neue Phosphorsäureesterchlorid.

EP 0 364 875 A1

Riboflavin-4',5'-cyclo-phosphorsäureesterchlorid, dessen Herstellung und Verwendung zur Herstellung von Riboflavin-5'-phosphat (5'-FMN) bzw. dessen Natriumsalz

Die Erfindung betrifft Riboflavin-4',5'-cyclo-phosphorsäureesterchlorid der Formel I



ein Verfahren zu dessen Herstellung sowie dessen Verwendung zur Herstellung von Riboflavin-5'-phosphat (5'-Flavinmononucleotid und daher nachfolgend als 5'-FMN bezeichnet) bzw. zur Herstellung des handelsüblichen Mononatriumsalzes von 5'-FMN.

5'-FMN ist eine Verbindung, die eine wesentliche Rolle als Coenzym in verschiedenen Enzymreaktionen im lebenden Körper spielt und die deshalb in Form ihrer Salze, insbesondere in Form von Natrium-5'-FMN, als Zusatz für Arzneimittel, Nahrungsmittel und Futterstoffe verwendet wird. Natrium-5'-FMN dient auch als Ausgangsmaterial für Flavin-adenin-dinukleotid, das als therapeutisches Mittel gegen Vitamin-B₂-Mangel eingesetzt wird.

Industriell wird Natrium-5'-FMN im allgemeinen durch direktes Umsetzen von Riboflavin mit einem Phosphorylierungsmittel, wie partiell hydrolysiertem Phosphoroxichlorid, und anschließendes Behandeln des erhaltenen 5'-FMN mit Natronlauge gewonnen. Die selektive Phosphorylierung von Riboflavin ist nicht ganz einfach. So arbeitet man beispielsweise gemäß US-2 610 177 mit einem großen Überschuß an Phosphoroxichlorid. Gemäß C.A. 83 (1975), 79551a, C.A. 83 (1975), 79549f (JA-OS 50/25 597) bzw. C.A. 83 (1975), 79550z (JA-OS 50/25 598) wurde ein geringer Überschuß an Phosphoroxichlorid in Lösungsmitteln, wie Tetrahydrofuran, Diethylenglykoldimethylether, Monoethylenglykoldimethylether, Triethylphosphat, 1,2-Dichlor- oder 1,2-Dibromethan empfohlen. Bei der Nacharbeitung der Beispiele ergab sich, daß unter den angegebenen Bedingungen in vielen Fällen überhaupt kein 5'-FMN, in anderen Fällen nur äußerst geringe Mengen an 5'-FMN erhalten werden konnten. Die in loc. cit. angegebenen hohen Ausbeuten beruhen vermutlich auf Problemen bei der Analytik.

In einigen Fällen wird in Gegenwart von Pyridin (vgl. US 2 111 491) oder in Gegenwart von Acetonitril (vgl. Techn. Rapport Nr. 2715 (1979) von Frantz Kaufmann der Grindstedt Verket, Dänemark) phosphoryliert.

Bei allen bekannten Herstellungsverfahren wird zunächst ein Rohprodukt erhalten, das noch erhebliche Mengen an unumgesetztem Riboflavin, sowie isomere Mono- und Polyphosphate als Nebenprodukte enthält. Daher muß das 5'-FMN einer technisch aufwendigen Reinigungsprozedur unterzogen werden, damit Produkte erhalten werden, die den Reinheitskriterien der US- und EP-Pharmakopoen entsprechen. So ist z.B. aus Chemical Engineering, Nov. 1954, Seiten 120ff bekannt, daß in einem Produktionsprozess das 5'-FMN angereichert wird, indem man das Isomerengemisch durch mehrmalige Behandlung mit Ethanolamin in Form von Monoammoniumsalzen in Lösung bringt und von nicht umgesetztem und ungelöstem Riboflavin abtrennt.

Allein an den aufwendigen Verfahrensschritten und darüber hinaus dem Einsatz von großen Mengen Phosphoroxichlorid in Bezug auf das zu phosphorylierende Riboflavin (Vitamin B₂) ist erkennbar, daß solche Verfahren einen nicht unerheblichen Einfluß auf die Chloridbelastung im Abwasser darstellen können. Auch bei Reinigungsverfahren für Vitamin-B₂-Phosphat durch Absorption an einem Celluloseionenaustauscher und Elution mit einem Natriumoxalat/Oxalsäure bzw. Ammoniumformiat/Ameisensäurepuffer (vgl. JA-AS 47/8836 und JA-AS 47/8554) wird das Verfahren nicht wirtschaftlicher und umweltfreundlicher, da bei technischer Nutzung zu große Mengen an Puffersalzen zur Anwendung kommen.

Es wurde nun gefunden, daß man überraschenderweise Salze des 5'-FMN besonders vorteilhaft erhält, wenn man nicht, wie nach dem Stand der Technik, das freie Riboflavin zur Phosphorylierung, sondern

phosphorsäurechlorid der Formel I

- a) zum Riboflavin-4',5'-phosphorsäureester hydrolysiert und
- b) diesen zu 5'-FMN isomerisiert und
- c) dieses gewünschtenfalls mit Natriumhydroxid zu dem Mononatriumsalz von 5'-FMN umsetzt.

5 Zur Durchführung dieses Verfahrens geht man im allgemeinen so vor, daß man das Riboflavin-4',5'-phosphorsäureesterchlorid der Formel I enthaltende Reaktionsgemisch

a) rasch mit 30 bis 50, vorzugsweise 32 bis 35 Mol Wasser pro Mol Phosphorsäureesterchlorid versetzt, wobei die Temperatur auf über 90 °C ansteigt und durch Hydrolyse Riboflavin-4',5'-phosphorsäureester gebildet wird,

10 b) das Reaktionsgemisch durch Einleiten von Dampf noch 5 bis 15, vorzugsweise 8 bis 12 Minuten auf Temperaturen von 80 bis 100 °C, vorzugsweise 85 bis 90 °C hält, wobei der gebildete Riboflavin-4',5'-phosphorsäureester im wesentlichen zu 5'-FMN isomerisiert wird,

c) durch Zugabe von 68 bis 100 Mol Wasser zu dem Reaktionsgemisch und die dadurch bedingte Abkühlung die Isomerisierung abbricht und

15 d) ggf. zur Herstellung des Mononatriumsalzes von 5'-FMN das Reaktionsgemisch mit Natriumhydroxid auf einen pH-Wert von 5,5 bis 6 einstellt.

Geht man von isoliertem Riboflavin-4',5'-cyclophosphorsäurechlorid aus, so muß man

a) dieses in eine zur Lösung ausreichende Menge von auf 80 bis 95 °C erwärmten Wassers eintragen,

20 b) das Reaktionsgemisch durch Einleiten von Dampf noch 5 bis 15 Minuten auf Temperaturen von 80 bis 100 °C halten,

c) durch anschließende Zugabe von 68 bis 100 Mol Wasser die Isomerisierung abbrechen und

d) gewünschtenfalls zur Herstellung des Mononatriumsalzes von 5'-FMN das Reaktionsgemisch mit Natriumhydroxid auf einen pH-Wert von 5,5 bis 6 einstellen.

25 Bei der erfindungsgemäßen Herstellung von 5'-FMN bzw. dessen Mononatriumsalz ist darauf zu achten, daß das Riboflavin-4',5'-cyclophosphorsäurechlorid enthaltende Reaktionsgemisch möglichst schnell auf Temperaturen von 80 bis 100 °C gelangt und die Temperatur für die angegebene Zeit ohne zwischenzeitliches Absinken der Temperatur bei 80 bis 100 °C gehalten wird, da sonst ein Produkt mit unakzeptabel hohem Riboflavingehalt erhalten wird.

30 Die Umsetzung des Riboflavin-5'-phosphats mit NaOH zu seinem Mononatriumsalz erfolgt im allgemeinen bei Temperaturen von 20 bis 50 °C, vorzugsweise 30 bis 40 °C.

Gegenstand der Erfindung ist auch das sich insgesamt ergebende elegante Eintopfverfahren zur Herstellung von reinem Riboflavin-5'-phosphat bzw. von seinem Mononatriumsalz, das dadurch gekennzeichnet ist, daß man

35 A) ein Alkalisalz des Riboflavins in einem geeigneten aprotischen Lösungsmittel bei Temperaturen von 20 bis 50 °C mit 1,2 bis 3 Mol Phosphoroxichlorid pro Mol des Alkalisalzes umsetzt,

B) das so erhaltene, das neue Riboflavin-4',5'-cyclo-phosphorsäureesterchlorid der Formel I enthaltende Reaktionsgemisch rasch mit 30 bis 50 Mol Wasser pro Mol Esterchlorid versetzt, wobei die Temperatur auf über 90 °C ansteigt,

40 C) das Reaktionsgemisch durch Einleiten von Dampf noch 5 bis 15 Minuten auf Temperaturen von 80 bis 100 °C hält,

D) anschließend 68 bis 100 Mol Wasser zu dem Reaktionsgemisch addiert und das auskristallisierende Riboflavin-5'-phosphat isoliert oder gewünschtenfalls

45 E) das gemäß D) erhaltene Reaktionsgemisch bei Temperaturen von 20 bis 50 °C, vorzugsweise 30 bis 40 °C mit NaOH auf einen pH-Wert zwischen 5,5 und 6 einstellt und das auskristallisierende Mononatriumsalz von Riboflavin-5'-phosphat isoliert.

50 Das bei dem erfindungsgemäßen Verfahren erhaltene Riboflavin-5'-phosphat enthält im allgemeinen weniger als 6 % Riboflavin und 75 bis 80 % Riboflavin-5'-phosphat und entspricht damit den auf pharmazeutischem Gebiet geltenden Reinheitsanforderungen. Anschließend aufwendige Reinigungsoperationen erübrigen sich.

Das Riboflavin-4',5'-cyclo-phosphorsäureesterchlorid der Formel I ist ein auf einfache Weise erhältliches Zwischenprodukt, das einen einfachen Weg zu dem begehrten 5'-FMN und dessen Mononatriumsalz in großer Reinheit eröffnet.

55

Beispiel 1

Herstellung von Riboflavin-4',5'-cyclo-phosphorsäureesterchlorid

- In 180 ml Diethylenglykoldimethylether wurden
 60,12 g (0,392 mol) Phosphoroxichlorid eingetragen und hierzu unter Rühren
 5 60 g (0,139 mol) Riboflavin-Kalium-Salz, fein pulverisiert, portionsweise zugegeben, wobei die Temperatur
 auf 30 °C anstieg. Anschließend wurde das Reaktionsgemisch auf 45 °C erwärmt und 2 Stunden (h) bei
 45 °C gerührt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur (RT) wurde die Suspension unter Stickstoff abgesaugt,
 dann mit Diethylenglykoldimethylether und anschließend mit Aceton gewaschen und schließlich unter
 vermindertem Druck getrocknet.
 10 Die Ausbeute betrug 62,0 g entsprechend 97,8 % der Theorie.

Analytik:

- 15 - Gehalt nach HPLC an cyclischem Chlorid: 95 %
 - Das Moleküllion wurde mittels FAB -MS-Methode (vgl. K.L. Rinehart in Science 218 (1982) Seite 254)
 gemessen.
 - Die Molekulargewichtsbestimmung ergab ein Molekulargewicht von 456 g/Mol, welches der Titelverbin-
 dung entspricht.
 20 Das Produkt enthielt noch Kalium-Salze.

Beispiel 2

25 Herstellung von Riboflavin-5'-phosphat

- In ein Gemisch von
 180 ml Diethylenglykoldimethylether und
 60,12 g (0,392 mol) = 36 ml Phosphoroxichlorid wurden
 30 60 g (0,139 mol) Riboflavin-Kalium-Salz, fein pulverisiert, portionsweise eingetragen und danach das
 Reaktionsgemisch 2 h bei 45 °C gerührt. Anschließend wurden bei dieser Temperatur rasch
 75 g Wasser zugegeben, wobei die Temperatur schnell auf 90 bis 95 °C anstieg. Durch Einblasen von
 Dampf wurde die Temperatur 10 bis 15 Minuten bei 90 bis 95 °C gehalten. Während des anschließenden
 Zutropfens von
 35 170 ml Wasser wurde das Reaktionsgemisch langsam abgekühlt, wobei schon zwischen 70 und 80 °C
 Riboflavin-5'-phosphat auszufallen begann. Nach 2 h Nachrührzeit bei 20 bis 25 °C wurde abgesaugt und
 der Rückstand zuerst mit einem Wasser/Ethanol-Gemisch (je 50 Vol.%), danach mit wenig reinem Ethanol
 gewaschen und anschließend bei 75 °C unter vermindertem Druck getrocknet.
 Die Ausbeute betrug ca. 52 g entsprechend 82,0 % der Theorie.

40

Analytik:

- Nach HPLC enthält das Produkt ca. 75 bis 78 % Riboflavin-5'-phosphat;
 45 ca. 9 bis 11 % Riboflavin-4'-phosphat;
 ca. 5 bis 7 % Riboflavin-3'-phosphat
 und ca. 4 bis 6 % freies Riboflavin.

50 Beispiel 3

Herstellung des Natriumsalzes von Riboflavin-5'-phosphat

- 55 Man arbeitete zunächst wie in Beispiel 2 beschrieben, kühlte das Reaktionsgemisch nach der Hydroly-
 se und Zutropfen von 170 ml Wasser auf 30 °C ab und stellte bei Temperaturen zwischen 30 und 40 °C
 durch langsames Zudosieren einer 25 %igen wäßrigen Natronlauge einen pH-Wert von ca. 5,5 ein. Nach
 Erreichen des pH-Wertes wurde das Reaktionsgemisch auf 20 °C abgekühlt, dann sofort abgesaugt und

nach Waschen mit einem Wasser-/Ethanol-Gemisch (je 50 Vol.%) und Ethanol unter vermindertem Druck bei 75 °C getrocknet.

Die Ausbeute betrug 54,5 g entsprechend 82,1 % der Theorie.

5

Analytik

Nach HPLC enthält das Produkt 9 bis 11 % Riboflavin-4'-phosphat-Natrium,
75 bis 78 % Riboflavin-5'-phosphat-Natrium
und 5 bis 6 % unumgesetztes Riboflavin
spezifische Drehung : +37,3 bis +38 °
Gehalt an Natrium : ca. 5 %
pH-Wert einer 3 %igen wäßrigen Lösung: 5 bis 6,3.

15

Beispiel 4

A.

20

In 100 ml Diethylenglykoldimethylether wurden 12 ml Phosphoroxichlorid eingetragen und hierzu unter Rühren 20 g (0,048 mol) Riboflavin-Kalium-Salz feinpulverisiert, portionsweise zugegeben, wobei die Temperatur auf 30 °C anstieg. Anschließend wurde das Reaktionsgemisch auf 35 °C erwärmt und 3 h bei 35 °C gerührt. Nach Abkühlen auf RT wurde die Suspension unter N₂ abgesaugt, dann mit 100 ml
Diethylenglykoldimethylether gewaschen und getrocknet. Nach HPLC-Analyse bestand das Produkt zu 91 % aus Riboflavin-4',5'-phosphorsäurechlorid und zu nur 1 % aus unumgesetztem Riboflavin.

25

B.

30

200 ml Wasser wurden auf 75 bis 85 °C erhitzt und bei dieser Temperatur das unter A. erhaltene Produkt portionsweise eingetragen. Anschließend wurde das Reaktionsgemisch noch 15 min. bei Temperaturen von 90 bis 95 °C gerührt. Dann wurde das Reaktionsgemisch langsam abgekühlt und bei 40 °C mit 25 %iger wäßriger Natronlauge auf pH 5,5 eingestellt. Nach Erreichen des pH-Wertes wurde das Reaktionsgemisch auf 20 °C abgekühlt, dann sofort abgesaugt und nach Waschen mit einem Wasser-Ethanol-Gemisch (je 50 Vol.%) und Ethanol unter vermindertem Druck bei 75 °C getrocknet. Die Ausbeute betrug 19 g.

35

Analytik:

40

Nach HPLC enthält das Produkt ca. 76 % Riboflavin-5'-phosphat,
ca. 9 % Riboflavin-4'-phosphat
und ca. 5 % Riboflavin.

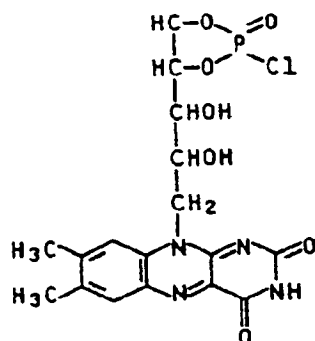
45

Ansprüche

1. Riboflavin-4',5'-cyclo-phosphorsäureesterchlorid der Formel I

50

55



(I).

2. Verfahren zur Herstellung von Riboflavin-4',5'-cyclo-phosphorsäureesterchlorid der Formel I gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß man ein Alkalisalz des Riboflavins in einem geeigneten aprotischen Lösungsmittel bei Temperaturen von 20 bis 50 °C mit 1,2 bis 3 Mol Phosphoroxichlorid pro Mol des Alkalisalzes umsetzt und gegebenenfalls das aus dem Reaktionsgemisch auskristallisierende Produkt durch Filtration isoliert.
3. Verfahren gemäß Anspruch 2 zur Herstellung von Riboflavin-4',5'-cyclo-phosphorsäureesterchlorid der Formel I, dadurch gekennzeichnet, daß man die Umsetzung des Alkalisalzes von Riboflavin mit Phosphoroxichlorid bei Temperaturen von 30 bis 45 °C durchführt.
4. Verfahren gemäß Anspruch 2 zur Herstellung von Riboflavin-4',5'-cyclo-phosphorsäureesterchlorid der Formel I, dadurch gekennzeichnet, daß man als aprotisches Lösungsmittel Monoethylenglykoldimethylether, Diethylenglykoldimethylether, Triethylenglykoldimethylether, Tetrahydrofuran oder Dioxan verwendet.
5. Verwendung von Riboflavin-4',5'-cyclo-phosphorsäureesterchlorid der Formel I gemäß Anspruch 1 zur Herstellung von Riboflavin-5'-phosphat bzw. dessen Mononatriumsalz durch Hydrolysieren, Isomerisieren und gegebenenfalls Teilneutralisation.
6. Verfahren gemäß Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, daß man zur Herstellung von Riboflavin-5'-phosphat bzw. seinem Mononatriumsalz das erhaltene Riboflavin-4',5'-cyclo-phosphorsäurechlorid der Formel I
- a) zum Riboflavin-4',5'-phosphorsäureester hydrolysiert, diesen
 - b) zu Riboflavin-5'-phosphat isomerisiert und dieses
 - c) gegebenenfalls mit Natriumhydroxid zu seinem Mononatriumsalz umsetzt.
7. Verfahren gemäß Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, daß man zur Herstellung von Riboflavin-5'-phosphat das erhaltene, Riboflavin-4',5'-phosphorsäurechlorid der Formel I enthaltende Reaktionsgemisch
- a) rasch mit 30 bis 50 Mol Wasser pro Mol Riboflavin-4',5'-cyclo-phosphorsäureesterchlorid versetzt, wobei die Temperatur auf über 90 °C ansteigt und durch Hydrolyse Riboflavin-4',5'-phosphorsäureester gebildet wird,
 - b) das Reaktionsgemisch durch Einleiten von Dampf noch 5 bis 15 Minuten auf Temperaturen von 80 bis 100 °C hält, wobei der gebildete Riboflavin-4',5'-phosphorsäureester zu Riboflavin-5'-phosphat isomerisiert wird, und
 - c) durch anschließende Zugabe von 68 bis 100 Mol Wasser zu dem Reaktionsgemisch und die dadurch bedingte Abkühlung die Isomerisierungsreaktion abbricht.
8. Verfahren gemäß Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, daß man zur Herstellung des Mononatriumsalzes von Riboflavin-5'-phosphat das erhaltene, das Riboflavin-4',5'-phosphorsäureesterchlorid der Formel I enthaltende Reaktionsgemisch
- a) rasch mit 30 bis 35 Mol Wasser pro Mol Riboflavin-4',5'-cyclo-phosphorsäureesterchlorid versetzt, wobei die Temperatur auf über 90 °C ansteigt und durch Hydrolyse Riboflavin-4',5'-phosphorsäureester gebildet wird,
 - b) das Reaktionsgemisch durch Einleiten von Dampf noch etwa 5 bis 15 Minuten auf Temperaturen von 80 bis 100 °C hält, wobei der gebildete Riboflavin-4',5'-phosphorsäureester zu Riboflavin-5'-phosphat isomerisiert wird,
 - c) durch anschließende Zugabe von 68 bis 100 Mol Wasser zu dem Reaktionsgemisch und die dadurch bedingte Abkühlung die Isomerisierungsreaktion abbricht und
 - d) das Reaktionsgemisch mit Natriumhydroxid auf einen pH-Wert von 5,5 bis 6 einstellt.
9. Verfahren zur Herstellung von Riboflavin-5'-phosphat bzw. dessen Mononatriumsalz, dadurch gekennzeichnet, daß man

a) kristallines Riboflavin-4',5'-cyclo-phosphorsäureesterchlorid in eine zu seiner Lösung ausreichende Menge von auf 80 bis 95° C erwärmten Wassers einträgt,

b) das Reaktionsgemisch durch Einleiten von Dampf noch 5 bis 15 Minuten auf Temperaturen von 80 bis 100° C hält,

5 c) anschließend von 68 bis 100 Mol Wasser zugibt und das auskristallisierende Riboflavin-5'-phosphat isoliert oder gewünschtenfalls

d) zur Herstellung des Mononatriumsalzes das Reaktionsgemisch mit Natriumhydroxid auf einen pH-Wert von 5,5 bis 6 einstellt und das auskristallisierende Mononatriumsalz des Riboflavin-5'-phosphats isoliert.

10 10. Verfahren zur Herstellung von reinem Riboflavin-5'-phosphat bzw. von seinem Mononatriumsalz, dadurch gekennzeichnet, daß man

A) ein Alkalisalz des Riboflavins in einem geeigneten aprotischen Lösungsmittel bei Temperaturen von 20 bis 50° C mit 1,2 bis 3 Mol Phosphoroxichlorid pro Mol des Alkalisalzes umsetzt,

15 B) das so erhaltene, das neue Riboflavin-4',5'-cyclo-phosphorsäureesterchlorid der Formel I enthaltende Reaktionsgemisch rasch mit 30 bis 50 Mol Wasser pro Mol Esterchlorid versetzt, wobei die Temperatur auf über 90° C ansteigt,

C) das Reaktionsgemisch durch Einleiten von Dampf noch 5 bis 15 Minuten auf Temperaturen von 80 bis 100° C hält,

20 D) anschließend 68 bis 100 Mol Wasser zu dem Reaktionsgemisch addiert und das auskristallisierende Riboflavin-5'-phosphat isoliert oder gewünschtenfalls

E) das gemäß D) erhaltene Reaktionsgemisch bei Temperaturen von 20 bis 50° C mit NaOH auf einen pH-Wert zwischen 5,5 und 6 einstellt und das auskristallisierende Mononatriumsalz von Riboflavin-5'-phosphat isoliert.

25

30

35

40

45

50

55



Europäisches
Patentamt

EUROPÄISCHER RECHERCHENBERICHT

Nummer der Anmeldung

EP 89 11 8924

EINSCHLÄGIGE DOKUMENTE			
Kategorie	Kennzeichnung des Dokuments mit Angabe, soweit erforderlich, der maßgeblichen Teile	Betrifft Anspruch	KLASSIFIKATION DER ANMELDUNG (Int. Cl.5)
A	CHEMICAL ABSTRACTS Band 105, Nr. 9, 1. September 1986, Seite 627, Zusammenfassung Nr. 78740x, Columbus, Ohio, USA; B. ZAGALAK et al.: "Phosphorylation of unprotected D-neopterin" & Biochem. Clin. Aspects Pteridines 1985, Band 4 (Cancer, Immunol., Metab. Dis.), Seiten 159-167 ---	2	C 07 F 9/656
A	CHEMICAL ABSTRACTS Band 88, Nr. 19, 8. Mai 1978, Seite 501, Zusammenfassung Nr. 136229f, Columbus, Ohio, USA; V.K. SIDORENKO et al.: "Synthesis of some gamma-alkoxy-alpha,beta-propylene glycol esters of phosphoric acid" & Dokl. Akad. Nauk. Tadz. SSR 1977, Band 20, Nr. 11, Seiten 22-24 -----	2	RECHERCHIERTE SACHGEBIETE (Int. Cl.5) C 07 F
Der vorliegende Recherchenbericht wurde für alle Patentansprüche erstellt			
Recherchenort BERLIN	Abschlußdatum der Recherche 04-01-1990	Prüfer KAPTEYN H G	
KATEGORIE DER GENANNTEN DOKUMENTE X : von besonderer Bedeutung allein betrachtet Y : von besonderer Bedeutung in Verbindung mit einer anderen Veröffentlichung derselben Kategorie A : technologischer Hintergrund O : mündliche Offenbarung P : Zwischenliteratur		T : der Erfindung zugrunde liegende Theorien oder Grundsätze E : älteres Patentdokument, das jedoch erst am oder nach dem Anmeldedatum veröffentlicht worden ist D : in der Anmeldung angeführtes Dokument L : aus andern Gründen angeführtes Dokument ----- & : Mitglied der gleichen Patentfamilie, übereinstimmendes Dokument	

RPO FORM 1503 03.82 (P0403)